

Etude à court terme du traitement de la tuberculose par l'Ethioniamide (1314 Th)

THESE

PRESENTÉE A LA

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 3 Février 1960

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

André COLAS

Externe en Premier des Hôpitaux

Né le 7 Mars 1933 à MOHON (Ardennes)



Imprimerie Générale Lyonnaise
32, cours Gambetta, 32 - LYON

1960

Etude à court terme du traitement
de la tuberculose par l'Ethioniamide
(1314 Th)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Etude à court terme du traitement de la tuberculose par l'Ethioniamide (1314 Th)

THESE

PRESENTÉE A LA

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 3 Février 1960

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

André COLAS

Externe en Premier des Hôpitaux

Né le 7 Mars 1933 à MOHON (Ardennes)



Imprimerie Générale Lyonnaise
32, cours Gambetta, 32 - LYON

1960

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire M. J. LEPINE
 Doyen M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut
 Assesseur M. LEVRAT

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLLET, GUIART, CADE, PATEL, LEPINE,
 TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN,
 GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY.

PROFESSEURS

Physiologie	MM. HERMANN
Clinique Urologique	CIBERT
Physique Biologique, Radiologie, physiothérapie (détaché à Beyrouth)	PONTHUS
Clinique Neuro-Psychiatrique et Hygiène mentale	DECHAUME
Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie opératoire	ROCHET
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie	SEDAILLAN
Chimie organique et Toxicologie	CHAMBON
Clinique chirurgicale	WERTHEIMER
Hydrologie thérapeutique, Climatologie et Ecologie sociale	DELORE
Clinique médicale	PAUPERT-RAVAULT
Clinique et Prophylaxie cardio-vasculaires	FROMENT
Clinique médicale	CROIZAT
Chimie biologique et médicale	ENSELME
Clinique Chirurgicale	MALLET-GUY
Clinique chirurgie orthopédique et de chirurgie infantile	GUILLEMINE
Pharmacie galénique et matière médicale	REVOL
Clinique gynécologique	POLLOSSON
Clinique obstétricale	PIGEAUD
Médecine du Travail	BOURRET
Clinique médicale	LEVRAT
Hygiène et action sanitaire et sociale	SOHIER
Clinique stomatologique	DUCLOS
Clinique médicale infantile et hygiène du 1er âge	BERNHEIM
Biologie médicale et pharmacodynamie	JOURDAN
Botanique et Cryptogamie	NETIEN
Clinique chirurgicale	BERTRAND
Chimie analytique pharmaceutique	BADINAND
Pharmacie et Pharmacologie	DREVON
Médecine légale et Déontologie	ROCHE
Parasitologie et Pathologie exotique	COUDERT
Clinique oïto-rhino-laryngologique	MOUNIER-KUHN
Clinique ophtalmologique	PAUFQUE
Clinique dermatologique et syphiligraphique	THIERS
Clinique de pneumo-phtisiologie	BRUN
Clinique traumatologique des membres	CREYSSSEL Jean
Cancérologie	DARGENT
Anatomie pathologique	GUICHARD
Pathologie générale et expérimentale	GIRARD Paul
Anatomie	LATARJET
Pathologie chirurgicale	PEYCELON
Thérapeutique	GIRARD Marcel
Pathologie médicale	VACHON
Physio-pathologie des voies respiratoires	GALY
Histologie	X...

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine M. BERGER



PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique	MM. BANSSILLON
Parasitologie	ROMAN
Bactériologie	BERTOYE
Physiologie	CIER J.-François
Physiologie	CHATONNET
Pharmacie galénique et matière médicale	DORCHE

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Chimie organique et toxicologie	MM. PERROT Louis
Anatomie pathologique	FEROLDI Jacques
Pharmacie et Pharmacologie	CIER André
Chimie biologique et médicale	CREYSSSEL Roger
Anatomie	DUROUX Emile
Thérapeutique	BRETTE René
Histologie	DUMONT Louis-Prosper
Hygiène	THIVOLET Jean
Parasitologie	GARIN Jean-Paul
Physique	MORET Robert
Botanique et Cryptogamie	ODDOUX Lucien

AGREGES EN EXERCICE

Neuro-chirurgie	Chargé d'enseignement	MM. LECUIRE
Cardiologie	—	GONIN André
Obstétrique	—	MATHIEU Jacques
Orthopédie	—	MARION Joseph
Propédeutique médicale	—	PONT Maurice
Pathologie médicale	—	VIGNON Georges
Pathologie médicale	—	REVOL Louis
Pathologie chirurgicale	—	JAUBERT
		de BEAUJEU
Médecine générale	—	TRAEGER Jules
Pathologie chirurgicale	—	GUILLEMIN Georges
Electro-radiologie	—	PAPILLON Jean
Obstétrique	—	BURTHIAULT René
Pédiatrie, Puériculture	—	FRANÇOIS René
Médecine générale	—	GUINET Paul
Pathologie chirurgicale	—	SAUTOT Jean
Chirurgie générale	—	MARION Pierre
Chirurgie générale	—	MICHAUD Pierre
Maladies infectieuses	—	MONNET Paul
Oto-rhino-laryngologie	—	GIGNOUX Marcel
Stomatologie	—	FREIDEL Charles
Médecine générale	—	PLAUCHU Marcel
Pathologie médicale	Chargé d'enseignement	DEVIC Michel
Médecine légale	—	COLIN Marcel
Neurologie	—	GUYOTAT Jean
Obstétrique	—	DUMONT Martial
Urologie	—	DURAND Louis-Noël
Chirurgie générale	—	FRANCILLON Jacques
Médecine générale	—	DESPIERRES Charles
Chirurgie générale	—	de MOURGUES Georg.
Chirurgie générale	—	SAUBIER Eugène
Dermatologie	—	COLOMB Daniel
Médecine du Travail	—	TOLOT François
Neurologie, Psychiatrie	—	SCHOTT Bernard
Ophthalmologie	—	BONAMOUR Georges

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : Monsieur le Professeur J. BRUN
Assesseurs : Monsieur le Professeur M. GIRARD
Monsieur le Professeur M. LATARGET
Monsieur le Docteur Agrégé DESPIERRES

MRO
BIBLIOTHEQUE
MONT

A MES GRANDS PARENTS

A MES PARENTS

Qu'ils trouvent ici un témoignage de
mon affection et de ma reconnaissance
pour tous les sacrifices qu'ils se sont im-
posés pour la poursuite de mes études.

A MES BEAUX-PARENTS

A JANINE, MA FEMME

Avec toute ma tendresse.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A notre Président de Thèse :

A Monsieur le Professeur J. BRUN

Il nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette Thèse.

Qu'il nous soit permis de lui adresser, ici, l'hommage de notre vive gratitude et de notre profond respect.

A nos Juges :

A Monsieur le Professeur M. GIRARD

Nous conservons un souvenir inoubliable du semestre passé dans son service. Nous avons pu apprécier ses profondes qualités humaines et pédagogiques, l'étendue de ses connaissances médicales. La sûreté de son diagnostic et son attention toujours en éveil ont été pour nous des leçons quotidiennes.

Nous lui vouons une très vive gratitude pour tout ce qu'il nous a appris et pour tous les conseils qu'il nous a prodigués.

A Monsieur le Professeur M. LATARJET

Il a très aimablement accepté de juger cette Thèse. Les conseils dont il a bien voulu entourer notre travail nous ont été plus que précieux.

Nous le prions d'accepter l'expression de notre profonde estime et de notre vive reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Agrégé C. DESPIERRES

Il a bien voulu s'intéresser à ce travail et nous apporter, avec la plus cordiale simplicité, l'aide de ses critiques et de ses suggestions témoignant d'un esprit scientifique rigoureux.

Nous le prions d'être assuré de notre reconnaissance.

A Monsieur le Docteur C. OLLAGNIER

Nous avons eu l'honneur de travailler dans son service, pendant un semestre qui s'est révélé riche d'enseignement. Il nous a initié à la Pneumo-Phthisiologie et nous en a fait découvrir les multiples aspects. Durant ce séjour, nous fûmes séduits, autant par son expérience et par son sens clinique de Grand Maître, que par l'incomparable vivacité de son esprit, son intelligence critique, la constante cordialité de son accueil et le dévouement qu'il prodigue à ses élèves.

Il a bien voulu nous inspirer le sujet de cette Thèse. Nous ne dirons jamais assez tout ce que ce travail doit à sa culture médicale et à son esprit scientifique.

Qu'il veuille trouver dans ces quelques lignes le témoignage de notre gratitude et de notre attachement.

A Monsieur le Docteur VIALIER

Il nous a aidé dans l'élaboration de cette Thèse, et nous a toujours conseillé avec bienveillance.

Nous lui exprimons toute notre respectueuse reconnaissance.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux :

A la mémoire de Monsieur le Professeur A. DUFOURT

A Monsieur le Professeur DELORE

A Monsieur le Docteur M. PONT

A Monsieur le Professeur CROIZAT

A Monsieur le Docteur L. REVOL

A Monsieur le Docteur GAILLARD

A Monsieur le Docteur BONAMOUR

A Monsieur le Docteur DEVIC

A Monsieur le Docteur J. MATHIEU

A Monsieur le Docteur A. PERRIN

A Monsieur le Professeur M. GIRARD

A Monsieur le Professeur FROMENT

A Monsieur le Docteur GONIN

A Monsieur le Docteur OLLAGNIER

A Monsieur le Docteur GARDERE

Ils nous ont accueillis avec bienveillance dans leur service et nous ont permis d'approfondir notre formation médicale.

Nous leur exprimons ici notre sincère reconnaissance et nos sentiments les plus respectueux.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE

A NOS MAITRES DES HOSPICES CIVILS

A NOS CONFERENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

A NOS CAMARADES D'EXTERNAT

Nous dédions ce travail.

INTRODUCTION

L'arrivée d'un nouveau produit, en thérapeutique, pose toujours une multitude de problèmes ayant trait à sa posologie, à son administration, à sa toxicité, enfin et surtout à son efficacité.

Ce mémoire a le but d'apporter sa modeste part à l'étude de l'activité d'un nouvel antibiotique, l'Ethioniamide, dont les propriétés antibacillaires ont été découvertes par N. Rist, Libermann, et Mlle Grumbach.

En 1954, T.S. Gardner, E. Wenis, J. Lee, avaient déjà montré que le Thioamide de l'Acide Isonicotinique synthétisé par J. Lee, était actif sur la tuberculose. Malheureusement, il restait totalement inactif aux doses tolérées par l'homme.

Le Thioamide de l'acide α éthylisonicotinique, dérivé substitué en α de Thioamide de l'acide isonicotinique ou Ethioniamide, fut synthétisé en 1956, par D. Libermann et Moyeux.

De plus, N. Rist et Mlle Grumbach ont établi que l'Ethioniamide est, in vitro et in vivo, comme l'Isoniazide, doué de propriétés bactériostatiques et bactéricides, non seulement sur les souches banales de bacilles de Koch, mais aussi sur les souches Isoniazido-résistantes, car il n'existe pas de résistance croisée - fait d'emblée à signaler et qui résume tout l'intérêt de ce nouveau produit, s'adressant donc aussi bien aux malades récents, qu'aux chroniques ayant plus ou moins épuisés l'arsenal thérapeutique.

L'étude-pilote de son activité thérapeutique a été faite par G. Brovet, sur 102 cas, dont 57 tuberculoses récentes et 45 anciennes.

Nos recherches portent sur 83 traitements effectués dans le service de Pneumo-Phtisiologie du Docteur C. Ollagnier parmi lesquels, 4 ont dû être interrompus prématurément, et 14 ont été entrepris trop récemment pour pouvoir être l'objet de conclusions ; si bien que nous pouvons faire état de 65 observations ayant subi un traitement variant de 3 à 9 mois, parmi lesquelles :

- 31 tuberculoses récentes ;
- 34 tuberculoses anciennes ;

comportant des lésions variables :

- soit peu étendues ;
- soit moyennement étendues ;
- soit très étendues.

DANS CETTE ANALYSE, NOUS NOUS PROPOSONS D'ETUDIER
successivement :

- après un bref **rappel biochimique**
- la **posologie et l'administration**
- la **tolérance et la toxicité**
- l'**appréciation des résultats cliniques**

dans un tableau analytique, à un double point de vue bactériologique et radiologique ;

puis dans un tableau synthétique, groupant les divers résultats et s'adressant aux différents types de malades traités par l'Ethioniamide : où nous avons isolé **quatre catégories de tuberculose** :

- tuberculoses récentes traitées par l'Ethioniamide en association avec d'autres bactériostatiques ;
- tuberculoses anciennes non résistantes ;
- tuberculoses anciennes isoniazidorésistantes ;
- tuberculoses anciennes isoniazidosensibles, mais résistantes à d'autres antibiotiques.

— **Ethioniamide et chirurgie thoracique.**

— **Ethioniamide et traitement antibacillaire local**, dans les tuberculoses extrapulmonaires.

.. Nous aborderons enfin le difficile problème de la **résistance**, avant de tirer les **conclusions** qui s'imposent de cette étude.

DONNEES BIOCHIMIQUES

EVOLUTION DES RECHERCHES

Les chercheurs ont d'abord étudié l'activité du **Thioamide Isonicotinique**. Le pouvoir antituberculeux de ce produit se révéla supérieur à celui du Thioamide original, pouvoir qui, chez la souris, dépassait celui de la Streptomycine, et qui s'étendait expérimentalement aux bacilles Isoniazidorésistants.

Cette activité « in vitro et in vivo » fut étudiée par M. Libermann, N. Risq et Mlle Grumbach en 1955, et chiffrée en double de celle de la Streptomycine — cette activité restant égale sur les souches normales et sur les souches résistantes à l'Isoniazide, à la Streptomycine et au PAS.

De cette étude expérimentale se dégagait 3 particularités :

1^{re}) Ce Thioamide était donc aussi actif sur les souches Isoniazidorésistantes que sur les souches normales.

2^{de}) In vitro, ce Thioamide était doué d'un pouvoir bactéricide, comme l'Isoniazide, et faisait perdre au bacille de Koch son Acido-résistance.

3^{de}) In vivo, la dose efficace de 1 mg était beaucoup plus faible que ne le laissait supposer la dose inhibitrice in vitro (20 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$).

Malheureusement, son activité 40 fois inférieure à celle de l'Isoniazide in vivo, sa mauvaise tolérance aux doses efficaces pour l'homme, eurent pour résultat d'inciter les chercheurs à réaliser de nouvelles modifications de la molécule de Thioamide. Les dérivés substitués en α se révélèrent ainsi les plus actifs.

Le **Thioamide isonicotinique α méthylé** apparaît 8 fois plus actif « in vitro » et 2 fois plus actifs « in vivo » que le Thioamide non substitué, sans être pour cela plus toxique.

Le **Thioamide isonicotinique α éthylé**, enfin, se révèle 32 fois plus

actif « in vitro », et 4 fois plus actif « in vivo » que le Thioamide non substitué. Quant à sa toxicité, elle reste identique.

Dé forme brute $C_8H_{10}NH_2S$, d'un $PM = 166,24$, il se présente sous la forme d'une poudre cristalline, jaune, inodore :

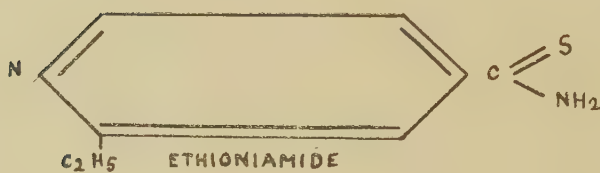
peu soluble dans l'eau et l'éther ;

soluble dans l'éthylène glycol ;

le propylène glycol ;

soluble à chaud ;

peu soluble à froid dans l'acétone.



L'ACTIVITE COMPAREE DES 3 PRODUITS ETUDIES au cours de l'évolution des recherches biochimiques se résume dans le tableau suivant, rapporté par Rist, Libermann, Mlle Grumbach, Cals en 1957.

Radical	In vitro Concentration Inhibitrice (μ 9/cm3) Souche H 37 RV	In vivo Dose efficace (mg par souris et par jour Souche H 37 RV
H : Thioamide non substitué	20	1
CH ₃ : Dérivé α méthylé . .	2,5	0,5
C ₂ H ₅ : Dérivé α éthylé . . ou Ethioniamide	0,6	0,25
C ₃ H ₇	0,6	0,25

Au-delà de C₃ H₇, l'adjonction de carbone à la chaîne latérale provoque une nette diminution de l'activité.

Quant à l'activité du 1314, comparée à celle de la Streptomycine, de l'Isoniazide, et du PAS, selon les mêmes auteurs, elle se résume ainsi :

Composé	In vitro Concentration Inhibitrice (μ 9/cm3) Souche H 37 RV	In vivo Dose efficace mg par jour et par souris Souche H 37 RV
Ethioniamide	0,6	0,25
Streptomycine	1	2
Isoniazide	0,05	0,025
PAS	0,25	20

C'est dire que, chez la souris, l'Ethioniamide est :

- 8 fois plus actif que la Streptomycine ;
- mais 10 fois moins actif que l'Isoniazide.

Chez le cobaye, l'Ethioniamide est :

- 2 fois plus actif que la Streptomycine ;
- mais reste 10 fois moins actif que l'Isoniazide.

Il est actif sur les bacilles banaux, sur les bacilles résistants aussi bien à l'Isoniazide qu'aux autres antibiotiques. Réciproquement, les bacilles résistants aux Thioamides sont sensibles à l'Isoniazide.

Il est à signaler d'emblée que 2 % seulement des souches humaines ne sont sensibles qu'à 5, 10 μ g, et peuvent être considérées comme résistant d'emblée d'Ethioniamide.

Enfin, le taux obtenu dans le sérum, 6 heures après l'injection par voie buccale chez l'homme, de 0,50 gr. d'Ethioniamide, varie entre 4 et 12 μ g/cm³, c'est-à-dire un taux largement supérieur au taux efficace.

POSOLOGIE - ADMINISTRATION

Au cours des traitements, nous avons utilisé les 2 modes d'administration connus : comprimés et suppositoires.

COMPRIMES :

La **dose moyenne** pour un malade de 50 à 80 kgs étant de 1 gramme/j, nous avons le plus souvent prescrit 4 c à 25 cg. Cette dose fut maintenue à ce taux dans près de 64 % de nos traitements.

En cas d'intolérance digestive, une dose de 3 c semble déjà efficace ; cette notion de dose — minima — efficace étant très importante en raison des cas d'intolérance, qui parfois s'estompent à 3 c, alors que la poursuite du traitement semblait être compromise à 4 c. Cette tolérance est d'ailleurs très variable d'un sujet à l'autre et imprévisible à l'avance.

Chez l'enfant, on utilise la dose 25, 40 mg/kilo.

— Au dessous de 10 ans, il est conseillé de prescrire une dose de 20 mg/kilo, les premiers jours, puis d'augmenter progressivement les doses, en passant à 30 mg, pour enfin aboutir à 40 mg/kg aux environs du 20ème jour.

— Au-dessus de 10 ans, on utilise la même posologie de celle prescrite chez l'adulte, c'est-à-dire 15-20 mg/kg.

SUPPOSITOIRES :

Ils représentent la 2ème forme d'administration, la posologie restant identique : 1 gr. par jour chez l'adulte :

— soit 1 suppositoire matin et soir.

Chez l'enfant, cette dose est réduite de moitié :

— soit 1/2 suppositoire matin et soir.

L'emploi des suppositoires a été conseillé surtout lorsque l'intolérance digestive accusée par le malade, empêchait l'ingestion de comprimés.

Mais, il semble à l'heure actuelle, que les suppositoires, mieux supportés, sont destinés à supplanter les comprimés dans une thérapeutique au long cours.

Il est à noter que nous avons souvent remarqué la réduction de l'intolérance digestive par l'association comprimés - suppositoires, surtout chez les malades accusant des troubles gastriques.

La dose utilisée est toujours de 1 gr., répartie en 2 comprimés et 1 suppositoire.

Enfin reste le cas des injections locales, sur lesquelles nous reviendrons dans un chapitre spécial.

L'ADMINISTRATION

doit tenir compte de 3 ordres de faits.

Facteurs psychologiques :

Le médecin doit obtenir la confiance du malade et le persuader, avant la mise en œuvre du traitement, que la diminution de l'appétit qu'il ressentira est passagère et largement compensée par l'activité du médicament.

Posologie progressive :

Le plus souvent, nous avons utilisé le schéma suivant :

- 1 comprimé au début — parfois.
- 2 comprimés pendant 5 jours.
- 3 comprimés pendant 5 jours.
- puis 4 comprimés.

Horaire favorable :

Une dose de 1 gr. de 1314 par jour doit être répartie en 2 prises dans la journée.

- soit 1 heure avant les 2 principaux repas ;
- soit après les 2 repas de midi et du soir,

dans un verre d'eau gazeuse, excepté l'eau alcaline, ou avec un yoghourt.

Il semble que l'horaire le plus favorable est celui où la prise du médicament se fait après les repas. Avant les repas, au contraire, l'a-

norexie est plus accusée, renforcée qu'elle est par le goût de soufre ou le goût métallique que signalent la plupart des malades.

En cas d'intolérance, l'arrêt de tout traitement pendant quelques jours semble préférable à la diminution simple de la dose, le malade ayant par la suite plus de facilité pour recommencer son traitement.

TOLERANCE - TOXICITE

Il est essentiel d'opposer les phénomènes d'intolérance et les phénomènes toxiques, car si les uns sont fréquents, les autres sont rarissimes voire inexistants.

FREQUENCE DES PHENOMENES D'INTOLERANCE DIGESTIVE

Ils sont observés le plus souvent dès les premiers jours du traitement.

La plupart des malades accusent, quelques minutes après l'ingestion des comprimés — **une odeur métallique**, ou une odeur de soufre désagréable, qui renforce l'anorexie.

Cette anorexie survient de façon passagère, le plus souvent pendant les 2 à 5 premières semaines du traitement. Par la suite, l'appétit redevient normal.

Ainsi observe-t-on souvent une stabilisation ou un petit fléchissement de la courbe de poids qui pour des malades non prévenus ont un effet psychologique défavorable. Rarement l'anorexie se manifeste au-delà du premiers mois, obligeant l'arrêt du traitement.

Sur nos 83 malades :

— **46, soit 56 %**, ont bien supporté leur traitement, sans que s'altère considérablement leur courbe de poids et sans accuser de troubles digestifs importants.

— **14, soit 17 %**, ont vu leur courbe de poids s'accroître régulièrement sans aucun fléchissement.

— **23, soit 27 %**, ont accusé une perte de poids notable, ayant imposé l'arrêt du traitement, pour deux d'entre eux, qui avaient perdu, l'un 5, l'autre 7 kilos.

Il faut noter que, le premier mois de traitement écoulé, 18 d'entre eux ont vu leur courbe de poids se stabiliser, puis ascensionner de nouveau.

Les autres troubles accusés sont représentés surtout par :

— **Des gastralgies.**

24 % des malades, ont accusé des gastralgies sérieuses, qui, pour l'un deux, ont imposé l'arrêt thérapeutique.

Par contre, nous n'avons pas observé de réveil d'ulcère chez l'ulcéreux traité et guéri, ni d'apparition d'ulcère récent sous traitement.

D'autre part, ces troubles ne semblent pas être plus accusés chez les éthyliques.

— **Des brûlures gastriques et œsophagiennes.**

— **Des nausées.**

— **Les vomissements** ont été observés chez 7 malades, dont 4 femmes.

Chez un malade, l'apparition de vomissements et l'existence d'une perte de poids de 5 kgs, nous obligea à arrêter le traitement.

— De plus, nous n'avons observé :

— qu'un cas d'acné ;

— deux cas d'**Erythème** diffus polymorphe, ayant nécessité l'arrêt du médicament.

— un cas de **vertiges**.

— un cas de **diarrhée**.

— une **crise pseudocomitiale**, avec perte de connaissance.

— un **syndrome dépressif**.

Par contre, nous n'avons pas observé :

— de trouble menstruel.

— de trouble sensoriel, auditif ou oculaire.

— de trouble de sommeil.

Ces troubles semblent en rapport avec la dose ingérée et la simple diminution de la dose de 4 à 3 c suffit parfois à les faire régresser. Cependant, la prise régulière du médicament au moment des repas. l'adjonction de Bismuth, de Gel d'Alumine, de Belladone, ou de Bicarbonate de Sodium, l'arrêt de quelques jours suivi d'une reprise à une dose inférieure (à 3 c par exemple), ou l'association de 2 com-

primés et d'un suppositoire, nous ont donné de meilleurs résultats dans les cas d'intolérance digestive.

Par contre, l'adjonction de solution de Bourget s'est révélée souvent inefficace. L'association en début de traitement de 15, 20 mg de Cortancyl, pendant 5 jours, comme le conseillait Sherding, a été insuffisamment employée pour pouvoir en tirer des conclusions formelles.

De toute façon, il semble qu'une grande partie des phénomènes d'intolérance digestive puisse être évitée en substituant la **voie rectale** à la voie buccable, le taux actif étant semblable dans les deux formes après absorption de la même dose. Les suppositoires possèdent la même action privatrice de l'appétit, peut-être légèrement atténuée, mais ils donnent considérablement moins de troubles digestifs.

Nous n'avons observé que :

2 cas de diarrhée, et 1 cas de Rectorragie, pour laquelle les investigations paracliniques n'ont révélé aucune lésion organique.

PAR CONTRE, IL NE SEMBLE PAS EXISTER DE PHENOMENE TOXIQUE.

Expérimentalement, en 1958, N. Rist avait déjà montré l'absence de toxicité de l'Ethioniamide. Après injection de doses 25 fois supérieures à la dose efficace, chez la souris et le cobaye, aucune lésion histologique du foie, du rein, de la rate, du corps thyroïde, des surrénales, des poumons, du système nerveux, n'avait été retrouvée.

G. Brouet, dans un essai sur 102 malades, avait abouti à la même conclusion.

Appareil urinaire.

Nous n'avons jamais observé de perturbation de la fonction rénale. Les examens pratiqués sont restés normaux.

Appareil hépatobiliaire.

Aucun ictère, ni subictère, ne s'est révélé pendant le traitement.

Système hématopoïétique.

Les numérations formules pratiquées n'ont jamais révélé d'anémie, ni de leucopénie, ni d'agranulocytose.

Système nerveux.

L'Etioniamide ne provoque pas l'euphorie qui s'attache à l'Isoniazide. Comme nous l'avons déjà exposé, nous n'avons observé qu'une crise pseudocomitiale et un état dépressif. Cependant, aucune polynévrite à l'Isoniazide, ne s'est réveillée sous l'effet d'une thérapeutique à l'Ethioniamide, comme l'avait signalé G. Brouet. Toutefois, il semble souhaitable d'augmenter la surveillance du traitement chez l'épileptique et l'éthylique, surtout s'il s'agit d'une association avec l'Isoniazide ou la Cycloserine. Ainsi, il convient de conclure que le médicament n'a chez l'Homme, aux doses utilisées, aucun effet toxique majeur, le problème essentiel restant celui de la tolérance digestive.

APPRECIATION DES RESULTATS

L'appréciation des résultats doit tenir compte des différentes sortes de tuberculoses auxquelles s'est adressé le traitement.

L'Ethioniamide ne fut jamais employé seul.

Le caractère expérimental de l'antibiothérapie unique, nous semble inadmissible, même dans les tuberculoses limitées.

Ainsi, les formes récentes, furent traitées par l'Ethioniamide en association avec :

- l'Isoniazide à la dose de 0,50/j.
- le PAS, en perfusion tous les deux jours.
- la Streptomycine à la dose de 1 gr. par jour.

Ce fut le cas de 31 malades.

Parmi les 34 cas des formes anciennes, il faut isoler :

1°) **Les tuberculoses anciennes non résistantes** et celles qui ont été mises d'emblée à l'Ethioniamide en association avec d'autres antibiotiques, avant de connaître les résultats de l'Antibiogramme.

Nous avons traité ainsi 13 malades.

2°) **Les tuberculoses isoniazidorésistantes**, pour lesquelles l'Ethioniamide fut presque une indication de désespoir, ces malades étant souvent par ailleurs résistants aux autres antibiotiques.

Ainsi furent traités 17 malades.

3°) **Enfin, les tuberculoses isoniazidosensibles, mais résistantes aux autres antibiotiques**, ne pourront, étant donné leur nombre réduit (4), offrir un sujet de comparaison avec les 17 malades précédents.

Dans tous les cas de tuberculoses anciennes, l'Ethioniamide fut associé, soit aux trois antibiotiques classiques,

- soit à la Viomycine, à la dose de 3 injections par semaine ;
- soit encore à la Cyclosérine.

Sexe	60 Hommes		5 Femmes
Age	au dessous de 30 ans 9	entre 30 et 50 ans 25	au dessus de 50 ans 31
Ethylisme	Inexistant 28	Modéré 10	important 27
	Peu Etendus	Moyenne- ment Etendus	Très Etendus
Tuberculoses Récentes 31	7	14	10
Tuberculoses Anciennes non Résistantes 13	4	3	6
Tuberculoses Isoniaziolo- résistantes 17	2	5	10
Tuberculoses Isoniaziolo- sensibles mais résistantes aux autres Antibiotiques 4		2	2

A -- BILAN ANALYTIQUE

Les tests d'appréciation : sont triples :

- clinique,
- bactériologique,
- radiologique ;

— ayant pour base le bilan clinique et paraclinique à l'entrée du malade, portant sur les radiographies, tomographies, recherches de bacilles de Koch, par examens directs et cultures, sur l'expectoration ou sur les sécrétions ramenées par le tubage gastrique,

— et appréciés comparativement sur les mêmes examens pratiqués chaque mois.

ACTION SUR LA SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE.

1^{re}) Sur les signes fonctionnels.

L'Ethioniamide agit sur la toux et l'expectoration de façon aussi nette, semble-t-il, qu'au cours des traitements par l'Isoniazide ou par la Streptomycine. Cette action est rapide. Elle fut parfois remplacée par une simple cédation passagère de l'expectoration chez le phthisique chronique.

2^{re}) Sur les signes généraux.

L'action sur la fièvre est rapide, elle aussi, accompagnée d'une diminution de la vitesse de sédimentation, mais elle ne s'observe évidemment que dans les tuberculoses aiguës qui sont actuellement une minorité.

Par contre, l'Ethioniamide n'a pas l'action eutrophique sur l'état général, qui caractérise l'Isoniazide. Il ne suscite pas la même sensation de bien-être.

Il faut rappeler à ce sujet, l'action freinatrice sur l'appétit, se manifestant de la première à la 4^{ème} semaine du début du traitement - accompagnée souvent d'une stabilisation et même d'une légère

chute de la courbe pondérale - majorée parfois par les troubles d'intolérance digestive et des malaises généraux. A ces faits, il ne faut bien entendu pas attacher trop d'importance, mais il ne faut pas non plus les trop minimiser, car ils ont une influence fâcheuse sur la confiance et la psychologie du malade.

ACTION SUR LES SIGNES RADIOLOGIQUES

Des examens radiologiques ont été effectués chaque mois. Les résultats s'apprécient donc comparativement sur les radiographies et sur les tomographies.

Ils ont été définis de la façon suivante :

— résultats bons et très bons, lorsque l'amélioration se révélait très importantes faisant espérer une guérison proche ;

— résultats moyens, lorsque la régression des images parenchymateuses, était manifeste mais plus discrète ;

— résultats médiocre ou nuls, lorsqu'aucune amélioration n'était notée, ou lorsqu'elle était discutable.

1^{re}) TUBERCULOSES RECENTES TRAITEES PAR L'ETHIONIAMIDE EN ASSOCIATION.

Chez 31 malades, l'Ethioniamide fut associé à l'Isoniazide, à la Streptomycine, ou au PAS. Le plus souvent, cette association a comporté 2 autres médicaments antituberculeux, soit :

Isoniazide + Streptomycine ;

Isoniazide + PAS ;

Streptomycine + PAS.

Dans ce groupe, **18 résultats « bons ou très bons »**, ont été enregistrés, soit plus de **58 %**. Chez ces malades, le démarrage de l'amélioration clinique s'est manifesté dès le 1^{er} mois, pour se poursuivre dans les mois suivants.

— 8 « cas moyens » ont présenté une régression manifeste mais plus lente.

— Par contre, les résultats « médiocres ou nuls » furent peu nombreux : 5, soit 16 % 1/2.

Ces chiffres se situent entre ceux rapportés par G. Brouet (43 %) et ceux enregistrés par Vêran (65 % de résultats favorables).

TABLEAU I

Résultats radiologiques dans 31 cas de tuberculoses récentes.

31	Résultats Radiologiques		
	Très Bons Bons	Moyens	Médiocres Nuls
Tuberculoses très étendues 10	4	5	1
Tuberculoses moyennement étendues 14	9	1	4
Tuberculoses peu étendues 7	5	2	
	18 (58 %)	8 (25,5 %)	5 (16,5 %)

2^e) TUBERCULOSES ANCIENNES NON RESISTANTES.

13 malades furent traités ainsi, l'Ethioniamide étant associé, soit aux trois médicaments antituberculeux majeurs, soit à la Viomycine.

Nous avons enregistré :

- 2 résultats « très bons ou bons », soit 15 % ;
- 6 résultats « moyens », soit 46 % ;
- 5 résultats « médiocres ou nuls », soit 39 %.

TABLEAU II

Résultats radiologiques dans 13 cas de tuberculoses anciennes non résistantes.

13	Résultats Radiologiques		
	Très Bons Bons	Moyens	Médiocres Nuls
Tuberculoses très Etendues 6		3	3
Tuberculoses moyennement Etendues 3	1	1	1
Tuberculoses peu Etendues 4	1	2	1
	2 (15 %)	6 (46 %)	5 (39 %)

3^e) TUBERCULOSES ANCIENNES ISONIAZIDO RESISTANTES.

17 tuberculoses isoniazidorésistantes sont à dénombrer. Elles ont été traitées par l'Ethioniamide associé, le plus souvent à la Viomycine, parfois lorsque les résultats de l'antibiogramme le permettaient à l'un des trois antibiotiques majeurs.

Nous avons enregistré :

- 6 résultats « bons et très bons », soit 35 % ;
- 3 résultats « moyens », soit 17 % ;
- 8 résultats « médiocres ou nuls », soit 47,5 %.

TABLEAU III

Résultats radiologiques dans 17 tuberculoses isoniazidorésistantes.

17	Résultats Radiologiques		
	Très Bons Bons	Moyens	Médiocres Nuls
Tuberculoses très Etendues 10	2	3	5
Tuberculoses moyennement Etendues 5	4		1
Tuberculoses peu Etendues 2			2
	6 (35 %)	3 (17,5 %)	8 (47,5 %)

4^e) TUBERCULOSES ISONIAZIDONSENSIBLES MAIS RESISTANTES A D'AUTRES ANTIBIOTIQUES.

Restent 4 cas où l'antibiogramme révélait l'existence de résistance au PAS ou à la streptomycine.

Les bacilles étaient encore sensibles à l'Isoniazide.

Nous avons obtenu :

- 1 bon cas ;
- 1 cas moyen ;
- 2 cas médiocres.

5^e) AINSI DANS L'ENSEMBLE DES FORMES ANCIENNES.

Nous avons traité 34 tuberculoses, avec pour résultats :

— 9 cas « très bons ou bons », soit 25 % ;

— 10 cas « moyens », soit 30 % ;

— 15 cas « médiocres ou nuls », soit 45 %.

Ces chiffres se rapprochent de ceux cités par Chambatte et Pernod, qui notent 35 % de bons ou très bons résultats, alors que Brouet n'en obtient que 12,5 %.

Ils sont très proches des chiffres cités par P. Veran et C. Maigneau, soit 29 %.

TABLEAU IV

Résultats radiologiques globaux dans 34 cas de tuberculoses anciennes

34	Résultats Radiologiques		
	Très Bons Bons	Moyens	Médiocres Nuls
Tuberculoses très Etendues 19	3	6	10
Tuberculoses moyennement Etendues 9	5	2	2
Tuberculoses peu Etendues 6	1	2	3
	9 (25 %)	10 (30 %)	15 (45 %)

ACTION SUR LA BACTERIOLOGIE

L'évolution d'une image radiologique, la régression d'une caverne, la réduction d'un infiltrat, dépend d'une part des facteurs eutrophiques locaux et généraux déterminés par l'antibiothérapie et d'autre part, de la diminution des bacilles. Si l'évolution radiologique et bactériologique est souvent parallèle, il existe parfois des discordances.

Dans certains cas, l'amélioration radiologique ne s'accompagne pas de la négativation des bacilloscopies. C'est la preuve d'une activité certaine mais incomplète de la chimiothérapie.

Dans d'autres cas, on observe non pas une réduction de l'image radiologique, mais une disparition des bacilles dans l'expectoration. C'est là, encore, une preuve de l'activité de la thérapeutique qui, parfois, a permis une intervention, qui sans cela, serait restée hasardeuse.

Dans l'appréciation de ces résultats, nous avons gardé la même classification des différentes formes de tuberculoses.

Les recherches de BK ont été pratiquées chez nos 65 malades, au début du traitement et par la suite, tous les mois. Ces recherches comprennent examens directs et cultures sur milieu de Lowenstein.

1^{re}) TUBERCULOSES RECENTES.

Parmi les 31 tuberculoses récentes traitées par l'Ethioniamide en association avec d'autres antibiotiques, 12 présentaient des bacilloscopies négatives d'emblée et le sont restées par la suite.

Dans 4 cas, la négativation fut obtenue en un mois.

Dans 11 cas, cette négativation s'obtint en deux mois.

Il fallut attendre 3 mois, dans 3 autres cas.

Enfin, 4 mois furent nécessaires, pour le dernier cas.

Aucune tuberculose n'est restée bacillifère au delà de 4 mois de traitement.

Ces résultats de rapprochent de ceux observés après traitement par l'association : Isoniazide - Streptomycine.

De toute façon, ils concordent avec les résultats rapportés par P. Veran, qui obtient 14 négativations sur 15 cas, en 3 et 4 mois.

G. Brouet avait obtenu 17 négativations sur 19 cas, en 3 mois de traitement, et Chambatte 21 négativations sur 23 malades récents.

TABLEAU 5

Evclution bactériologique chez 31 malades récents :

31	Avant traitement		1er mois		2° mois		3° mois		4° mois		5°
	Examen Direct	Cultures	D	C	D	C	D	C	D	C	
12	0	0	0	0	0	0					
(2)	+	+	0	0							
4	(2)	0	+	0	0	0					
(4)	0	+			0	0					
11	(7)	+	+	0	+	0	0	0			
(2)	+	+			0	+	0	0			
3	(1)	+	+				0	0			
1	+	+			0	+			0	0	

2°) TUBERCULOSES ANCIENNES NON RESISTANTES

Nous avons observé ainsi 13 tuberculoses anciennes.

Quatre tuberculoses étaient négatives au début du traitement et le sont restées.

Au bout de 1 mois, 2 se négativaient.

Trois mois de traitement permettaient la négativation de 3 autres cas.

Cependant, les 2 derniers cas restaient négatifs, l'un après 4 mois de traitement, l'autre après 5 mois. Nous n'avons pas eu assez de recul pour suivre l'évolution bactériologique ultérieure chez ces deux malades.

Ainsi, sur 9 bacilloscopies positives, 7 étaient négativées en trois mois, soit 77 %.

TABEAU 6

Evolution bactériologique, dans 13 cas de tuberculoses anciennes non résistantes.

	Avant Ethio- niamide		1er mois		2 ^e mois		3 ^e mois		4 ^e mois		5 ^e mois		6 ^e mois	
	Examen Direct	Cultures	D	C	D	C	D	C	D	C	D	C		
13														
4	0	0	0	0	0	0								
3	+	+	0	0										
2	+	+			0	0								
2	+	+	0	+	0	+	0	0						
	+	+					0	0						
1	+	+							+	+				
1	+	+							+	+				

3°) TUBERCULOSES ANCIENNES ISONIAZIDORESISTANTES.

Dans cette catégorie de malades, le traitement entrepris a permis de négativer l'expectoration de 6 malades, c'est-à-dire 37 % ; 4 le furent au bout du 2^e mois ; les 2 autres au bout de 3 mois. Ces résultats sont d'autant plus intéressants, qu'ils furent obtenus sur des

malades qui présentaient une expectoration bacillifère de longue date et qui avaient épuisé la thérapeutique la plus efficace qu'est l'isoniazide.

Les autres cas restèrent positifs :

— 3 d'entre eux présentaient encore des bacilloscopies positives au bout de 3 mois ;

— 3 autres cas, après un traitement de 4 mois ;

— 4 autres, après 5 mois de traitement ;

— le dernier malade fut mis au traitement à titre préopératoire.

Au bout d'un mois, nous avons observé une diminution du nombre de bacilles dans l'expectoration, permettant ainsi, l'intervention avec plus de chances de succès.

Ce chiffre de 37 % de succès semble inférieur à celui rapporté par G. Brouet, qui compte 19 négativations sur 23 cas de tuberculoses anciennes résistantes.

TABLEAU 7

Evolution bactériologique dans 17 cas de tuberculose anciennes isoniazidorésistantes.

17	Avant Ethio- niamide		1er mois		2 ^e mois		3 ^e mois		4 ^e mois		5 ^e mois		6 ^e mois	
	Examen Direct	Cultures	D	C	D	C	D	C	D	C	D	C	D	C
4	(2)	+	+	0	+	0	0							
	(2)	+	+			0	0							
2		+	+					0	0					
3	(1)	+	+					0	+					
	(2)	+	+					+	+					
3		+	+						+	+				
4		+	+								+	+		
1		+	+	+	+	Chirurgie								

4^e) TUBERCULOSES ANCIENNES ISONIAZIDOSENSIBLES MAIS RESISTANTES AUX AUTRES ANTIBIOTIQUES

Parmi ce nombre réduit de malades, comportant 4 observations :

— l'un présentait des bacilloscopies négatives au début du traitement ;

— un autre vit son expectoration se négativer au bout de 6 mois de traitement ;

— le troisième accusait encore des bacilloscopies positives après 5 mois d'Ethioniamide ;

— le dernier fut mis au traitement à titre préopératoire. Les bacilloscopies persistaient positives après 1 mois d'Ethioniamide.

5^e) AINSI, DANS L'ENSEMBLE DES FORMES ANCIENNES

Sur l'ensemble des 34 tuberculoses anciennes traitées, on observe donc :

— 5 cas qui étaient négatifs au départ ;

— 14 négativations sur 26 cas, soit près de 54 % ;

29 malades en effet présentaient des bacilloscopies positives au début du traitement. Nous éliminons encore de ce calcul les 3 malades dont le traitement ne fut poursuivi qu'à titre préopératoire.

3 négativations ont été obtenues dès le 1^{er} mois.

6 au 2^{ème} mois.

4 au 3^{ème} mois.

1 au 6^{ème} mois.

— Par contre, 15 bacilloscopies sont restées positives.

3 au bout de un mois de traitement.

3 au 3^{ème} mois.

3 au 4^{ème} mois.

6 au 5^{ème} mois.

L'intérêt de tels résultats, n'a pas besoin d'être souligné, nous y reviendrons d'ailleurs lors du bilan synthétique de cette étude. Rappelons simplement à ce sujet que G. Brouet comptait 75 % de négativations dans les tuberculoses anciennes.

B — BILAN SYNTHETIQUE

Le bilan synthétique global a été effectué pour chaque malade et pour chaque catégorie de tuberculose au bout de 3 à 7 mois de traitement.

Il est évident que pour un bon nombre d'entre eux, ces résultats ne sauraient être considérés comme définitifs, ne permettant ainsi de conclure : ni à une guérison définitive, dans les cas très bons — ni à un échec total dans les résultats médiocres ou nuls. A ce sujet, seule l'évolution ultérieure permettra de conclure.

Il est nécessaire de préciser la terminologie employée pour juger des résultats globaux.

Nous avons considéré comme :

— **résultats très bons ou bons :**

un nettoyage très important des images radiologiques ;
une négativation précoce et sans retour des bacilloscopies.

— **résultats moyens :**

une régression des images parenchymateuses manifeste mais plus discrète ;
une bacilloscopie négative ou négativée de façon plus progressive.

— **résultats médiocres ou nuls :**

la persistance quasi inchangée de la radiologie
la positivité constante des bacilloscopies.

1^o) TUBERCULOSES RECENTES :

Parmi les 31 malades traités par l'Ethioniamide en association avec l'Isoniazide, le PAS ou la Streptomycine, nous dénombrons :

— 19 résultats bons ou très bons, (61 %) ;

— 8 résultats moyens, (26 %) ;

— 4 résultats médiocres ou nuls, qui ne concernent que des tuberculoses moyennement ou très étendues.

Ces chiffres se situent entre ceux rapportés par G. Broquet (45 %) et ceux rapportés par Vérant (65 %), et sont comparables à ceux constatés lors des traitements par l'antibiothérapie triple.

TABLEAU 9

Résultats globaux dans 31 cas de tuberculoses récentes.

31	Résultats globaux		
	Très bons - Bons	Moyens	Médiocres - Nuls
Tuberculoses très étendues . 10	6	3	1
Tuberculoses moyennement étendues 14	9	2	3
Tuberculoses peu étendues 7	4	3	0
	19 (61 %)	8 (26 %)	4 (13 %)

2°) TUBERCULOSES ANCIENNES NON RESISTANTES :

Sur les 13 malades traités ainsi, nous avons enregistré :

— 4 résultats bons ou très bons, soit 31 % ;

— 6 résultats moyens, soit 46 % ;

— 3 résultats médiocres ou nuls, soit 23 %.

La discordance avec les résultats obtenus dans les tuberculoses récentes s'explique par le fait que les formes anciennes, quoique non résistantes, sont souvent remaniées, plus ou moins fibreuses, donnant lieu à des résultats moins spectaculaires.

TABLEAU 10

Résultats globaux dans 13 cas de tuberculoses anciennes non résistantes.

13	Résultats globaux		
	Très bons - Bons	Moyens	Médiocres - Nuls
Tuberculoses très étendues . 6	2	3	1
Tuberculoses moyennement étendues 3	1	1	1
Tuberculoses peu étendues 4	1	2	1
	4 (31 %)	6 (46 %)	3 (23 %)

3") TUBERCULOSES ISONIAZIDORESISTANTES

Nous avons rapporté 17 cas.

Il s'agit :

— de malades ayant présenté une tuberculose pulmonaire avant l'ère des antibiotiques et n'ayant pas guéri par la collapsothérapie ;

— de malades ayant présenté des rechutes plus ou moins éloignées après collapsothérapie ;

— de malades enfin insuffisamment traités par les antibiotiques et chez lesquels s'est développée une résistance à l'isoniazide, souvent associée à d'autres résistances. Les lésions sont généralement étendues et bilatérales.

Les examens de crachats et les cultures persistent positives depuis plusieurs mois et souvent plusieurs années.

N'ayant aucune tendance à guérir, spontanément, ni même sous l'effet des antibiotiques auxquels ils sont résistants, ils représentent un véritable danger social pour leur entourage et leur famille.

L'Ethioniamide représente pour eux l'espoir de la guérison ou du moins de la stabilisation.

Nous avons enregistré :

- 4 bons résultats ;
- 2 résultats moyens ;
- 11 résultats nuls ou médiocres.

TABLEAU 11

Résultats globaux dans 17 cas de tuberculoses isoniazidorésistantes.

17	Résultats globaux		
	Très bons - Bons	Moyens	Médiocres - Nuls
Tuberculoses très étendues . 10	1	1	8
Tuberculoses moyennement étendues 5	3	1	1
Tuberculoses peu étendues 2			2
	4 (30 %)	2 (15 %)	11 (65 %)

A titre d'exemple, citons le cas de M. C..., 43 ans.

Ce malade avait subi en 1955 une première atteinte tuberculeuse, sous forme d'un infiltrat excavé sous et rétro-claviculaire gauche, et se présentait en 1959, avec des lésions diffuses bilatérales polyexcavées.

Les bacilloscopies étaient nettement positives, et l'étude des résistances révélait des bacilles polyrésistants à :

20 γ d'Isoniazide ;

20 γ de Streptomycine ;

100 γ de PAS.

Un traitement à base d'Ethioniamide et de Viomycine fut institué en octobre.

En novembre, l'examen direct des bacilloscopies ne montrait plus de bacilles de Koch.

En décembre, les cultures restaient stériles, en même temps que l'on assistait du point de vue radiologique à une régression rapide des infiltrations et à une diminution spectaculaire des cavernes.

4°) TUBERCULOSES ISONIAZIDOSENSIBLES, MAIS RESISTANTES AUX AUTRES ANTIBIOTIQUES.

Sur les 4 malades que nous avons déjà cités, nous avons obtenu :

- 1 bon résultat ;
- 1 résultat moyen ;
- 2 médiocres.

Il est bien évident que devant un nombre de cas aussi réduit, il n'est pas question de tirer des conclusions.

5°) AINSI, LE RESULTAT GLOBAL DES FORMES ANCIENNES GROUPE :

34 malades, parmi lesquels nous dénombrons :

- 8 cas bons ou très bons, soit 23 % ;
- 10 cas moyens, soit 30 % ;
- 16 cas médiocres ou nuls, soit 47 %.

Ce pourcentage de cas favorables se situe entre les observations publiées par Brouet qui compte 12,5 % de bons résultats, et Véran qui en dénombre 27 %.

TABLEAU 12

Résultats globaux dans 34 tuberculoses anciennes.

34	Résultats globaux		
	Très bons - Bons	Moyens	Médiocres - Nuls
Tuberculoses très étendues . 19	3	5	11
Tuberculoses moyennement étendues 9	4	3	2
Tuberculoses peu étendues 6	1	2	3
	8 (23 %)	10 (30 %)	16 (47 %)

ETHIONIAMIDE ET CHIRURGIE THORACIQUE

Devant l'efficacité de l'Ethioniamide en clinique, son utilisation fut assez rapidement élargie en vue d'interventions chirurgicales.

L'Ethioniamide, par l'appoint d'une sécurité nouvelle qu'il donne au clinicien, au chirurgien et au malade lui-même, a permis d'emporter la décision opératoire dans 6 cas. Son utilisation est alors triple :

- soit comme traitement préopératoire ;
- soit comme traitement de couverture ;
- soit comme traitement postopératoire.

Ainsi furent présentés au chirurgien, 6 malades qui sans l'efficacité de cette préparation thérapeutique, n'auraient pu être opérés. Cette évolution préopératoire favorable a pu être obtenue soit par refroidissement des flambées évolutives, soit par stabilisation ou régression des infiltrations périlésionnelles et des excavations, soit enfin par la négativation des bacilloscopies.

OBSERVATION N° 1.

Mlle D....., 24 ans, présentait un infiltrat excavé du lobe supérieur droit, qui s'aggravait malgré l'Isoniazide. L'association Ethioniamide, PAS, Viomycine, permit la régression des cavités et de l'infiltrat, ouvrant la voie à la possibilité d'une lobectomie supérieure droite.

OBSERVATION N° 2.

Mme T....., 34 ans, entra en octobre 58, porteuse d'un infiltrat diffus du poumon droit avec des cavernes du lobe supérieur et du Fowler. Le traitement antibiotique triple permit la régression de l'infiltrat et des cavités, mais il persistait une volumineuse cavité du sommet. Cette malade fut mise à l'Ethioniamide à titre de traitement de couverture, et subit une lobectomie supérieure droite suivie d'une thoracoplastie ostéoplastique type « Björk », imposée par les lésions anciennes du Fowler.

OBSERVATION N° 3.

Mr B...., 26 ans, présentait un infiltrat pneumonique polyexcavé du lobe gauche et du Fowler gauche, associé à quelques lésions nodulaires du pou-

mon droit. Le traitement triple assura d'abord une légère amélioration. Puis l'Ethioniamide associé à l'Isonazide et à la Streptomycine, prit le relai, entraînant un nettoyage complet à droite, une négativation des bacilloscopies. Ainsi ce traitement permit de poser l'indication d'une lobectomie supérieure gauche, avec exérèse du Fowler associé à un Björk.

OBSERVATION N° 4.

Mr S..., 45 ans, présentait au départ une tuberculose ulcérocaséuse bilatérale prédominant nettement à droite, et une tuberculose intestinale qui entraîna une occlusion intestinale aigue du grêle, pour lequel il fut opéré et subit une resection du grêle. Le traitement triple poursuivi longtemps n'entraîna que peu de modification de la tuberculose pulmonaire. L'Ethioniamide et la Viomycine, provoqua alors une disparition des lésions à gauche une diminution des lésions infiltratives droites, et la disparition des bacilles dans l'expectoration.

Restait un évidement du sommet droit, pour lequel il subit une lobectomie supérieure droite complétée d'un Björk.

OBSERVATION N° 6.

Mr R..., 45 ans, présentait au départ, une tuberculose ulcérocaséuse bilatérale avec évidement du sommet gauche et ensemencement sous-jacent. Ce malade étant devenu résistant au PAS et à la Streptomycine, fut mis à l'association Ethioniamide, Isoniazide, en même temps que l'on créait un pneumopéritoine. Ce traitement eut pour effet de provoquer un nettoyage complet de l'infiltrat, une régression des lésions ulcérées et une négativation des bacilloscopies. Il subit ainsi une thoracoplastie de 5 côtes à gauche, avec une résultat radioclinique final remarquable.

Ces diverses observations concordent avec les 3 cas rapportés par E. Bernard et Weil, à la société de la Tuberculose, et avec les 8 cas cités par Sherding et Joly à la société médicale de Passy.

Ainsi la chirurgie thoracique a largement bénéficié des traitements entrepris par l'Ethioniamide qui permet d'étendre les indications opératoires, que ne laissaient prévoir auparavant ni l'étendue des lésions, ni les polyrésistances des germes aux bactériostatiques classiques.

UTILISATION LOCALE DE L'ETHIONIAMIDE

Nous devons faire état de 2 cas d'abcès froid cervicothoracique, traités par l'Ethioniamide en injection locale.

1ère OBSERVATION.

Mr T..., 51 ans, entre en avril 59, dans le service, porteur d'une miliaire et d'un abcès froid thoracique, pour lequel les tomographies de la région sternoclaviculaire révèlent une lacune osseuse au niveau de la tête de la clavicule droite, alors que l'examen bactériologique du pus affirmait l'origine tuberculeuse, à l'examen direct, aux cultures et à l'inoculation. Ce malade fut mis à une thérapeutique générale associant Streptomycine, Isoniazide, PAS et Cortancyl. Du point de vue local, 3 injections d'Isoniazide associé à l'Hydrocortisone suffirent à faire disparaître l'abcès froid. Cependant trois mois après, une récurrence de cet abcès froid nous permit d'utiliser l'Ethioniamide local en association avec l'Hydrocortisone. Deux injections suffirent à entraîner l'assèchement de cet abcès, sans récurrence, depuis 6 mois.

2ème OBSERVATION.

Mme D..., 51 ans, en juillet 58 présentait un infiltrat sous claviculaire droit et des adénopathies tuberculeuses, sous claviculaires droites, traitées par injections locales d'Isoniazide associé à l'Hydrocortisone, qui entraînèrent une régression rapide.

Cependant, en juillet 1959, apparut une rechute de cette tuberculose extrapulmonaire, sous traitement antibiotique général.

Elle comportait :

— 1 volumineux ganglion cervical fistulisé, et un abcès froid presternal.

Deux ponctions suivies de 2 injections d'Ethioniamide local seul, sans Hydrocortancyl, permirent la fermeture du ganglion cervical, et l'assèchement de l'abcès froid thoracique.

Ces deux cas de traitement local sont à rapprocher des observations rapportées par Sherding qui obtint, ainsi la fermeture d'une fistule bronchique, jusque là, résistante aux autres thérapeutiques, et qui utilise l'Ethioniamide local en suspension épaisse ou en poudre, dans les spléotomies, les mises à plat, les pyothorax.

SENSIBILITE ET RESISTANCE A L'ETHIONIAMIDE

On ne saurait trop dire et répéter l'importance de la mesure de la sensibilité des Bacilles aux Antibiotiques. Il en est de même avec l'Ethioniamide.

Les **techniques de mesure** de cette sensibilité sont variées : N. Rist en propose trois :

— Addition de l'Ethioniamide avant coagulation du milieu de JENSEN.

— Addition de l'Ethioniamide après coagulation en tubes de LEGROUX.

— Mesure de la sensibilité à l'Ethioniamide en milieu liquide de YOUNG (réservé au titrage indirect).

Pour notre part, nous avons utilisé le milieu liquide de Youmans avec des dilutions successives comportant 0,5 γ par cc de produit actif puis 0,75 γ - 1 γ - 2,5 γ - 5 γ - 10 γ et 20 γ . La lecture en est assez rapide. En effet, elle peut s'effectuer à partir du 12ème, 15ème jour.

On admet que la résistance apparaît, aux environs de 10 γ , pour les doses habituellement employées en clinique.

Il est nécessaire, avant tout, de rappeler d'emblée une loi générale de l'Antibiothérapie : Si le médicament est employé seul, les Bacilles résistants à l'Ethioniamide se développent facilement et rapidement, aussi bien in vitro que chez l'homme. In vivo, l'expérimentation chez la souris, a fourni les mêmes résultats, notant d'abord l'apparition de quelques bacilles résistants, puis leur prédominance vers le 110ème jour (Mlle F. Grumbach).

Par contre, s'il est associé à l'Isoniazide ou à la Streptomycine, on observe une chute progressive du nombre des bacilles et l'absence

de résistance. Ainsi, pour éviter l'apparition de cette résistance, il faut dès le début du traitement, y associer un médicament actif :

— soit l'un des 3 médicaments classiques (Isoniazide, P.A.S., Streptomycine).

— soit la cyclosérine (0,75, 1 gr./jour) ou la viomycine.

A ce sujet, G. Brouet, J. Scherding, Lowys, insistent sur l'importance de pratiquer des injections quotidiennes de viomycine, pour éviter l'apparition de résistance, le rythme de 2 injections par semaine leur paraissant insuffisant.

Dans cette étude, il est, là comme ailleurs, essentiel d'opposer les Tuberculoses récentes et anciennes.

A — LES DOSAGES SYSTEMATIQUES DE LA SENSIBILITE A L'ETHIONIAMIDE

Ils ont été pratiqués dans 23 cas. Nous n'avons retrouvé que 2 cas de résistance d'emblée. Encore faut-il noter qu'il s'agit de 2 malades présentant des tuberculoses étendues, bilatérales, polyexcavées, récidivantes et surtout polyrésistantes.

— L'un était résistant à l'Isoniazide et au P. A. S., selon les chiffres suivants :

Isoniazide : + 5 γ
 + 10 γ
 — 20 γ

Streptomycine : + 1 γ
 — 5 γ

P. A. S. : + 5 γ
 + 10 γ
 — 20 γ

Ethioniamide : + 5 γ
 + 10 γ
 — 20 γ

— L'autre était Strepto et Isoniazidorésistant à des taux élevés :

Isoniazide : + 20 γ
Streptomycine : + 100 γ
P. A. S. — 1 γ
Ethioniamide : + 20 γ

Ainsi nous n'avons observé aucune résistance d'emblée chez les malades récents et sensibles aux Antibiotiques autres que l'Ethioniamide. Les taux trouvés oscillent entre 0,75 γ et 5 γ .

B — PARMI 16 CAS DE TUBERCULOSES RECENTES

Nous n'avons jamais remarqué d'apparition de résistance après 3 à 7 mois de traitement. Il est à souligner que dans chaque cas, à l'Ethioniamide était associé un Antibiotique majeur, soit l'Isoniazide, soit le P. A. S., soit la Streptomycine, auquel les Bacilles étaient sensibles.

Ces conclusions concordent entièrement avec celles exprimées par P. Véran et par N. Rist.

C — DANS LES TUBERCULOSES ANCIENNES :

Il faut opposer 2 cas :

1) Dans les cas où l'Ethioniamide est associé à un Antibiotique auquel les Bacilles sont sensibles, les chances d'éviter la résistance sont certaines, par le jeu même des associations.

P. Véran, après 3 mois de traitement dénombre 22 % de résistances et 36 % après 8 mois d'Antibiothérapie.

Sur 8 malades ainsi traités nous avons noté :

— 1 résistance au bout de 3 mois

— et 2 résistances après 5 mois de traitement.

2) Par contre le risque de résistance est à son maximum non seulement lorsque l'Ethioniamide est employé seul, mais aussi lorsqu'il est associé à un Antibiotique auquel les bacilles sont résistants.

La fréquence de la résistance à l'Ethioniamide a été étudiée par G. Brouet, par G. Daddi, par Somner et leurs collaborateurs.

Somner, a observé de plus que la Tétracycline, à la dose de 4 gr/jour ne retarde pas l'apparition de la résistance.

Véran, obtient 64 % de Résistances après 3 mois de traitement et 80 % après 8 mois.

Sur 6 malades traités et dont nous avons pu suivre la progression de l'Antibiogramme, nous n'avons noté qu'une résistance à l'Ethioniamide après 6 mois de traitement en association avec la viomycine à la dose de 3 injections par semaine. Dans ce cas la résistance était

relativement élevée à 20 γ et il existait même un accroissement des Polyrésistances à 20 γ pour l'Isoniazide et à 100 γ de Streptomycine.

Il est capital de noter que dans 4 cas, nous avons observé une diminution de la résistance aux antibiotiques majeurs.

Dans les 2 premiers cas la résistance à l'Isoniazide est passée; pour l'un de 20 γ à 1 γ et pour l'autre de 10 γ à 0,05 γ après 6 mois de traitement.

Dans un 3ème cas, la résistance, à la Streptomycine est passée de 5 γ à 1 γ .

Le dernier cas est encore plus évocateur. Il s'agissait d'un malade résistant aux 3 antibiotiques majeurs. Après 7 mois d'un traitement associant Ethioniamide et Viomycine, il n'existait plus de bacille résistant, la résistance à l'Isoniazide étant passée de 5 γ à 0,5 γ ; celle à la Streptomycine de 5 γ à 1 γ ; enfin celle au P. A. S. de 10 γ à 1 γ .

G. Brouet, par G. Daddi, par Somner et leurs collaborateurs.

TABLEAU 12

Evolution de l'Antibiogramme dans 6 cas de Tuberculose Résistante.

Durée du traitement		1er cas	2 ^e cas	3 ^e cas	4 ^e cas	5 ^e cas	6 ^e cas
		3 mois	5 mois	7 mois	3 mois	7 mois	6 mois
Associations		Viomycine	Streptomycine	Streptomycine	Streptomycine PAS	Viomycine	Viomycine
Antibiogramme avant traitement	Isoniazide ..	+ 20 γ	+ 10 γ	+ 20 γ	+ 20 γ	— 5 γ	+ 5 γ
	Streptomycine ..	— 1 γ	+ 1 γ	— 5 γ	+ 5 γ	— 10 γ	+ 5 γ
	P.A.S.	— 5 γ	+ 1 γ	— 1 γ	— 1 γ	— 20 γ	+ 10 γ
	Ethioniamide						
Antibiogramme après traitement	Isoniazide ..	+ 1 γ	— 0.05 γ	+ 20 γ	+ 10 γ	+ 10 γ	+ 0,5 γ
		— 5 γ			— 20 γ	— 20 γ	— 1 γ
	Streptomycine ..	+ 1 γ	— 1 γ	— 1 γ	— 1 γ	+ 50 γ	— 1 γ
		— 5 γ				— 100 γ	
	P.A.S.		— 1 γ	— 1 γ		+ 5 γ	— 1 γ
						— 10 γ	
	Ethioniamide	+ 1 γ	+ 0,75 γ	+ 2,5 γ	+ 1 γ	+ 20 γ	+ 5 γ
		— 5 γ	— 1 γ	— 5 γ	— 2,5 γ		— 10 γ

NOTA : Nous avons attribué, dans ce tableau le signe + aux cas où, au taux indiqué les cultures de Bacilles de Koch poussaient abondamment et le signe — lorsque celles-ci demeuraient stériles.

Ainsi de ces données plusieurs conclusions peuvent être tirées :

1) Si la résistance à l'Ethioniamide apparaît rapidement à partir de la 5^{ème} semaine et devient la règle au 3^{ème} mois lorsque le médicament est administré isolément, l'association d'autres Bactériostati-

ques actifs empêche l'apparition de la résistance à l'Ethioniamide et aux autres antibiotiques associés ou du moins la retarde considérablement.

2) **Chez un malade dont la flore bacillaire est devenue résistante** à plusieurs antibiotiques, l'Ethioniamide représente à l'heure actuelle la dernière chance de la chimiothérapie. Le succès escompté nécessite l'administration précise, soigneuse, rigoureuse et prolongée d'une Association d'Antibiotiques actifs, ce qui implique un contrôle répété de l'Antibiogramme. Dans certains cas mêmes, peut-on espérer, après un traitement prolongé, voir régresser la Polyrésistance aux Antibiotiques majeurs.

CONCLUSIONS

L'Ethioniamide, dérivé substitué en α de Thioamide de l'acide isonicotinique, actif sur les souches normales de bacilles de Koch, et sur les souches isoniazidorésistantes, **s'administre sous la forme de 4 comprimés**, dragéifiés, gastrorésistants, contenant 0,25 gr. de produit actif ou bien sous la forme de 2 suppositoires à 0,50 gr., soit à la dose de 1 gr. par jour, pour un adulte de 60 kgs.

Si ce produit est entièrement dépourvu de toxicité, il est assez souvent mal toléré, provoquant des **phénomènes d'intolérance digestive**, marqués surtout par des gastralgies, et par anorexie entraînant souvent une chute pondérale. La tolérance des suppositoires semble à ce sujet nettement supérieure à celle des comprimés.

Son activité clinique se manifeste sur le trépied classique : clinique, radiologique, et bactériologique.

Du point de vue radiologique, 58 % de bons résultats ont été obtenus dans les tuberculoses récentes, et 25 % dans les tuberculoses anciennes.

Ces résultats sont comparables à ceux obtenus avec les associations classiques, Isoniazide et PAS, ou Isoniazide et Streptomycine ;

Du point de vue bactériologique, près de 100 % de négativations des bacilloscopies ont été obtenues dans les formes récentes, et 55 % dans les formes anciennes.

Ainsi, dans les tuberculoses récentes, l'Ethioniamide administré en association, afin d'éviter l'apparition de résistance réciproques, exerce un effet curatif indiscutable. Rappelons à ce sujet que nous avons obtenu 61 % de résultats très favorables. Il semble donc que l'Ethioniamide ait sa place, dans les traitements d'attaque, aux côtés de l'Isoniazide et de la Streptomycine. Il pourrait dans un avenir très proche être amené à remplacer la Streptomycine ou le PAS intraveineux, dans la conduite d'une antibiothérapie triple, généralement ap-

pliquée aux tuberculoses récentes, chaque fois que l'un des antibiotiques précédents est contrindiqué ou difficilement administré.

Dans les tuberculoses anciennes, l'Ethioniamide semble voué à un avenir d'autant plus favorable que souvent le clinicien se trouve dépourvu de thérapeutique efficace, en face de polyrésistances développées aux antibiotiques majeurs.

L'Ethioniamide exerce une action indiscutable vis à vis de souches résistantes aux autres bactériostatiques et particulièrement à l'Isoniazide. C'est là son principal intérêt. Grâce à ce traitement, 30 % des Tuberculoses isoniazidorésistantes subirent une évolution heureuse.

Ainsi, nombre de malades chroniques, ayant subi au départ un traitement insuffisant ou intermittent, se présentant avec des lésions étendues et polyrésistantes, peuvent être actuellement récupérables par le traitement chimiothérapique simple ou complété par la chirurgie, dont le champ d'action se trouve ainsi élargi.

Vu : *Le Doyen*
H. HERMANN.

Le Président de la Thèse :
J. BRUN

Vu et permis d'imprimer,
LYON, le 5 janvier 1960

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
André ALLIX

BIBLIOGRAPHIE

- GARDNER (T.S.), WENIS (E.) et LEE (J.) — Composés synthétiques pour la chimiothérapie de la tuberculose — *J. Org. Chem.* 1954, 19, 753.
- VETERANS HOSPITALS, MADISON (WISCONSIN). — Thioisonicotinamides. — *Quart. Progr. Rep. Vet. Adm. Chem. Tub.*, 1955, 10, N° 3, 44.
- GRUMBACH (F.), RIST (N.), LIBERMANN (D.), MOYEUX (M.), CALS (S.) et CLAVEL (S.) — Activité antituberculeuse de certains thioamides isonicotiniques substitués sur le noyau. — *Académie des Sciences*, 23 avril 1956 — in : C.R. Acad. Sci., 1956, 242, n° 17, 2 187.
- LIBERMANN (D.), MOYEUX (M.), RIST (N.) et GRUMBACH (F.). — Sur la préparation de nouveaux thioamides pyridiniques actifs dans la tuberculose expérimentale. — *Académie des Sciences*, 7 Mai 1956 — in : C.R. Acad. Sci., 1956, 242, n° 19, 2 409.
- LIBERMANN (D.), RIST (N.) et GRUMBACH (F.) — Etudes dans le domaine de la chimiothérapie antituberculeuse (4ème mémoire). Sur l'activité tuberculostatique in vitro et in vivo de quelques dérivés fonctionnels de la pyridine. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1956, 38, 231.
- RIST (N.) — Etude expérimentale d'un nouveau médicament antituberculeux, le thioamide de l'acide alpha-éthyl-isonicotinique — *Atti. Soc. Lombarda Sci. Med. Biol.*, 1956, 11, 388.
- FREEKSEN (E.) et ROSENFELD (M.) — Colloque sur les nouveaux médicaments antituberculeux. — Borstel, Novembre 1957 — in : *Tubergulosearzt*, 1958, 12, 173.
- DUNBAR (J.M.) — L'apparition de formes non acido-résistantes de M. Tuberculosis en présence d'isoniazide, de cyclosérine et du thioamide de l'acide alpha-éthyl-isonicotinique — *Ann. Inst. Pasteur*, 1957, 92, 451.
- RIST (N.), GRUMBACH (F.), LIBERMANN (D.), MOYEUX (M.), CALS (S.) et CLAVEL (S.) — Un nouveau médicament antituberculeux actif sur les bacilles isoniabido-résistants : le thioamide de l'acide alpha-éthyl-isonicotinique. Etude expérimentale. — *Société française de la Tuberculose*, 8 Mars 1958 — in : *Rev. Tuberc.*, 1958, 22, n° 2-3, 278.
- BERNARD (Et.), WEIL (J.) et PROTEAU (J.) — Extension des indications du traitement chirurgical dans les cas graves de la tuberculose pulmonaire, grâce aux nouveaux bactériostatiques et aux méthodes de

- réanimation — *Société française de la tuberculose et Société de Chirurgie thoracique*, 9 Novembre 1958 — in : *Rev. Tuberc.*, 1958, 22, n° 10-11, 960.
- BROUET (G.) — Intérêt thérapeutique du thioamide de l'acide alpha-éthyl-isonicotinique dans la tuberculose pulmonaire — *Académie Nationale de Médecine*, 2 Décembre 1958 — in : *Bull. Acad. Nat. Med.*, 1958, 142, n° 31-32, 836.
- BROUET (G.) — Thioamide de l'acide alpha-éthyl-isonicotinique (1314 Th). Etudes cliniques — *Bulletin de l'Union internationale contre la tuberculose*, 1958, 28, n° 3-4, 228.
- CHERNOUK (A.M.), BREGER (M.A.) et BALIN (I.R.) — Etude de l'activité bactériostatique et chimiothérapique du produit antituberculeux « 1314 Th » et de son chlorhydrate — *Bulletin de Biologie et de Médecine expérimentale de l'Académie des Sciences de l'U.R.S.S.*, 1953, 10, 34.
- LADDI (G.), CORDA (M.), GRASSI (C.), et SACERDOTI (C.) — Premières observations cliniques sur le traitement de la tuberculose pulmonaire par l'éthyl-iso-thioamide. — *Giornale italiano della tubercolosi e delle malattie del torace*, 1958, 12.
- FOUQUET (J.), HEIMANN (V.), TEYSSIER (L.), RIST (N.), GRUMBACH (F.), et LIBERMANN (D.) — Méningite tuberculeuse à germes résistants d'emblée à l'isoniazide et à la streptomycine (réflexions sur le traitement actuel de la méningite tuberculeuse) — *Rev. Tuberc.*, 1958, 22, n° 5-6, 490.
- FUST (B.) — Nouveaux médicaments antituberculeux — *Bulletin de l'Union internationale contre la tuberculose*, 1958, 28, n° 3-4.
- LIBERMANN (D.), RIST (N.), GRUMBACH (F.), CALS (S.), MOYEUX (M.), et ROUAIX (A.) — Etudes dans le domaine de la chimiothérapie antituberculeuse (6ème mémoire). Thioamides isonicotiniques substitués en position 2 par un radical hydrocarboné — *Bull. Soc. Chim.*, 1958, 687.
- RIST (N.) — Le thioamide de l'acide alpha-éthyl-isonicotinique (1314 Th) — *Bulletin de l'Union internationale contre la tuberculose*, 1958, 28, n° 3-4, 220.
- BROCARD (H.), DESVIGNES (P.), et BRINCOURT (J.) — Traitement d'une méningite tuberculeuse survenue au cours d'un traitement antibiotique prolongé. — *Société française de la tuberculose*, 10 janvier 1959 — in : *Rev. Tuberc.*, 1959, 23, n° 1, 106.
- VERAN (P.) et MOIGNETEAU (C.) — Nouveaux médicaments antituberculeux. — *Bulletin de l'Union internationale contre la tuberculose*, — 1958, 28, n° 3-4, 258.
- MOREL (R.), PELTIER (D.) et DELGOVE (P.) — Premiers essais du 1314 Th en sanatorium — *Réunion phthisiologique du Sud-Est et du littoral Méditerranéen*. — 24-25 Janvier 1959.

- FONDATION « SANATORIUM DES ETUDIANTS » ET DISPENSAIRE
GUY RENARD — Etude à court terme des traitements par le 1314 Th
— *Société Française de la Tuberculose*, 11 Février 1959, — in : *Rev.
Tuberc.*, 1959, 23, n° 2-3, 185
- CHAMBATTE (Ch.), PERNOD (J.), MOREAU (A.), BOUSQUET (C.),
ENJALBERT (M.) et LEDEDENTE (A.) — Le thioamide de l'acide
alpha-éthyl-isonicotinique dans le traitement de la tuberculose pulmo-
naire chronique de l'adulte. (Etude de 48 cas traités pendant une pé-
riode de deux à trois mois). — *Revue de la Tuberculose*, Avril 1959, 23,
n° 4, 407.
- VERAN (P.), MOIGNETEAU (C.), TRICHEREAU (R.) et RIST (N.) —
Le 1314 Th ou thioamide alpha-éthyl-isonicotinique dans le traitement
de la tuberculose cavitare — *Société française de la tuberculose*, 2 Mai
1959 — in : *Rev. Tuberc.*, 1959, 23, n° 4, 454.
- AUDOYE (H.), GARRAUD (R.), ANTHOINE (D.) et QUIGNON (L.) —
Contribution à l'étude bactériologique des pièces d'exérèse pour tuber-
culose pulmonaire. — *Réunion de Pneumophthisiologie du Sud-Est et du
Littoral Méditerranéen*, 9-10 Mai 1959 — in : *Presse Médicale* — 19
Septembre 1959, 67, n° 43, 1 620
- JULLIEN (W.) — Réflexion sur le thioamide de l'acide alpha-éthyl-isonico-
tinique dans le traitement de la tuberculose pulmonaire — *Réunion de
pneumophthisiologie du Sud-Ouest*, 13-14 Mai 1959 — in : *Toulouse Mé-
dical*, Septembre 1959, n° 8, 557.
- BARBE (A.), ROUSSEL (A.) et BOSQUI (J.) — Primo-infection tubercu-
leuse ganglio-pulmonaire traitée par le 1314 Th — *Communication à la
Société de Médecine de Marseille*. - 24 juin 1959.
- DUGOIS (P.), MACARY (C.) et COLOMB (L.) — Acné et lucite des mains
chez un malade traitée par le 1314 Th. — *Société française de derma-
tologie et de syphiligraphie*. — 25 Juin 1959 — in : *Lyon Médical*, 29
Novembre 1959, N° 48, 969.
- GERBEAUX (J.), Mmes BACULARD (A.), HEBERT-JOUAS (J.) et COU-
VREUR (J.) — Premiers essais de traitement de la tuberculose de
l'enfant par le thioamide de l'acide alpha-éthyl-isonicotinique — *Socié-
té de Pédiatrie*, 7 juillet 1959 — in : *Presse Médicale*, 26 Septembre
1959, 67, N° 44, 1 658.
- BROUET (G.) — L'alpha-éthyl-thioisonicotinamide. Résultats cliniques
15^e *Conférence Internationale de la Tuberculose*, Istambul 11-19 Sep-
tembre 1959 — in : *Bull. Union Internationale contre la Tuberculose*,
1959, 29, N° 3, 577.
- JOLY (H.) et SCHERDING (J.-P.) — Le 1314 Th dans la chirurgie de la
tuberculose pulmonaire — *Presse Médicale*, 19 Septembre 1959, 67,
N° 43, 1 600.
- RIST (N.) — Le thioamide alpha-éthylisonicotinique (1314 Th). Etude expé-
rimentale — 15^e *Conférence Internationale de la Tuberculose*. Istam-

boul 11-19 Septembre 1959 — in : Bull. Union Internationale contre la Tuberculose, 1959, 29, N° 3, 571.

VERAN (P.), RIST (N.), TRICHEREAU (R.) et MOIGNETEAU (C.) avec la collaboration de TOSTIVINT (Y.), GUENEGO (A.) et BLAIN (C.). Un nouveau médicament antituberculeux, le thioamide de l'acide alpha-éthylisonicotinique ou 1314 Th, dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. — *Presse Médicale*, 19 Septembre 1959, 67, N° 43, 1 597.

BROUET (G.), MARCHE (J.), RIST (N.), CHEVALLIER (J.) et LE MEUR (G.) — Etudes de l'activité antituberculeuse de l'alpha-éthyl-thioisonicotinamide dans la tuberculose humaine — *Amer. Rev. Tuberc.*, 1959, 79, n° 1, 6.

TOUSSAINT-FRANCX (J.-P.), et (Y.) — Un nouveau tuberculostatique : le 1314 Th. Premières observations. — *Le Scalpel* (Belgique), 17 octobre 1959, 112, N° 42, 1 015.

KANE (P.O.) — Détermination directe de la concentration des médicaments dans les liquides biologiques par polarographie — *Nature*, G.B., 1959, 183, 1 674.

RIST (N.) — Un nouveau médicament antituberculeux : l'éthioniamide ou 1314 Th. — *Vie Médicale* — Noël 1959, Numéro spécial 40, 87.

RIST (N.), GRUMBACH (F.) et LIBERMANN (D.) — Etudes de l'activité antituberculeuse de l'alpha-éthyl-thioisonicotinamide — *Amer. Rev. Tuberc.*, 1959, 79, n° 1, 1.

RIST (N.), GRUMBACH (F.), et LIBERMANN (D.) — Un nouveau médicament antituberculeux : le thioamide alpha-éthyl-isonicotinique ou 1314 Th. Bases expérimentales de son utilisation clinique — *Presse Médicale*, 1959, 67, n° 16, 625.

SARMINI (Y.) — La tomographie en profil oblique antérieur au service de l'exérèse pulmonaire dans la tuberculose — *Thèse de Médecine* — Paris 1959.

SCHERDING (J.-P.) — Communication sur l'utilisation d'un nouvel antituberculeux : le 1314 Th — *Bull. Mem. Soc. Med. Passy* (Haute-Savoie, 1959, 25, n° 45, 13.

SCHERDING (J.-P.) - Bilan clinique après un an d'utilisation du 1314 dans la station de Passy — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Passy*, 1959, 25, n° 47, 257.

SOMNER (A.R.), ROSS (J.D.), MACLEOD (H.M.), STEWART (S.M.), HORNE (N.W.) et CROFFON (J.W.) — Le 1314 Th dans la tuberculose pulmonaire — *Brit. Med. J.*, 1959, 120, n° 5, 486..

TABLE DES MATIERES

	Pages
Introduction	19
Données Biochimiques	21
Posologie et Administration	25
Tolérance et Toxicité	29
Appréciation des résultats	33
A) Bilan Analytique	35
a) Clinique	35
b) Radiologique	36
c) Bactériologique	41
B) Bilan Synthétique	47
Ethioniamide et Chirurgie Thoracique	53
Utilisation Locale d'Ethioniamide	55
Sensibilité et Résistance	56
Conclusions	62
Bibliographie	64

